Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität Düsseldorf
Direktor Prof. Dr. K. Heinrich

Clopimozide in einer Doppelblindstudie mit Penfluridol

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

HANS ECKHARDT LINSTAEDT

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0022

Das Langzeitneuroleptikum Clopimozide in einer Doppelblindstudie mit Penfluridol

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhalt

1. Einleitung

1.1. Probleme der ambulanten Neurolepsie

1.2. Aspekte der oralen Langzeittherapie

2. Clopimozide

2.1. Tierversuche

2.2. Klinische Erfahrungen

3. Methodik

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeine Daten über die beiden Patientinnen-Gruppen

4.1.1. Alter

4.1.2. Diagnosen

4.1.3. Häufigkeit stationärer Aufenthalte

4.2. Dosierung

4.3. Entwicklung der psychopathologischen Symptome unter der Behandlung mit Clopimozide bzw. Penfluridol

4.4. AMP - Syndrome

4.5. Selbstbeurteilungen

5. Verlauf / Besonderheiten

6. Diskussion

7. Zusammenfassung

8. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Probleme der ambulanten Neurolepsie

Die Struktur der meisten psychiatrischen Krankenhäuser hat sich seit der Einführung der Neuroleptika und Thymoleptika in die Akut- und Langzeitbehandlung erheblich geändert. Beispielsweise wurden die Bettenzahlen zum Teil drastisch reduziert, allein in Düsseldorf von 1968 - 1975 um 750. Die Betreuung vieler Patienten kann in halbstationären und ambulanten Einrichtungen durchgeführt werden.

Dem Fortschritt der stationären Behandlung, der sich in wesentlich verkürzten Aufenthaltszeiten ausdrückt, stehen die Schwierigkeiten der ambulanten Behandlung gegenüber ("Drehtürpsychiatrie").

Nach Bosch und Pietzker stellen sich nur 45% der entlassenen schizophrenen Patienten innerhalb des einjährigen katamnestischen Zeitraumes bei einem niedergelassenen Psychiater vor.

Viele Schwierigkeiten der ambulanten klinischen und hausärztlichen Betreuung lassen sich auf die mangelnde Einsicht psychisch Kranker in ihre Krankheit und deren Behandlungsnotwendigkeit zurückführen.

Verschiedene Autoren wiesen mit Hilfe kolorimetrischer Urinuntersuchungen nach, daß nahezu 50% der entlassenen

Schizophrenen die verordneten Neuroleptika nicht einnahmen. Die Gründe für die Nichteinnahme sind sowohl pharmakogener als auch krankheits- und persönlichkeitsspezifischer Art (Tegeler,1976) :

- Extrapyramidale Nebenwirkungen und / oder übermäßige Sedierung bei zu hoher Dosierung.
- Polypragmasie der Medikation im Sinne einer täglich mehrmaligen Verabreichung einer Vielzahl unterschiedlicher Tabletten.
- Vorzeitige Entlassung noch nicht ausreichend remittierter Patienten.
- Gestörtes Arzt- Patienten- Verhältnis bei unzureichendem Informationsstand über Wirkungen und Nebenwirkungen der Neurolepsie.

1.2. Aspekte der oralen Langzeitneurolepsie

Das erste oral applizierbare Langzeitneuroleptikum - Penfluridol - ist seit Mitte der 70er Jahre im Handel (Semap^{R}/Fa. Janssen). Es kann bei chronisch verlaufenden Schizophrenien in einer Dosierung von etwa 20 - 60 mg / Woche eingesetzt werden. Dabei ist zu beachten, daß die sedierende Wirkungskomponente von Penfluridol nur gering ausgeprägt ist (Heinrich, Trimborn, 1971; van Praag et al., 1971; Floru, Zurborn, 1973).

Mit dem klinischen Einsatz von Penfluridol traten Vor- und Nachteile der oralen Langzeittherapie zutage. Positiv gegenüber der Behandlung mit i.m. Depotneuroleptika sind im wesentlichen folgende Erfahrungen zu werten (Floru, 1978) :

- Viele schizophrene Patienten, vor allem krankheitseinsichtige, nehmen lieber Tabletten ein, als sich Injektionen verabreichen zu lassen.
- Die Medikation in Tablettenform kann auch durch nicht medizinisch ausgebildete Personen verabreicht und überwacht werden, so z. B. durch Sozialarbeiter oder Familienangehörige.
- Lokale Komplikationen wie Spritzen-Abzesse oder die evtl. Übertragung infektiöser Krankheiten durch die Injektion werden vermieden.
- Die sedierenden Nebenwirkungen oraler Langzeitneuroleptika scheinen im Vergleich zu anderen bekannten Depotneuroleptika weniger ausgeprägt (Heinrich, Trimborn, 1971 ; van Praag et al., 1971). Das hat sich vor allem bei der Behandlung von schizophrenen Residualsyndromen mit erheblichen Affekt- und Antriebsstörungen als günstig erwiesen (Angst u. Woggon, 1975).
- Die Kosten für die Behandlung sind niedriger.

Als wesentliche Nachteile der oralen Langzeittherapie werden folgende Umstände beschrieben (Floru, 1978) :

- Die Kontrollmöglichkeit und die Sicherheit einer kontinuierlichen medikamentösen Behandlung sind geringer, vor allem bei wenig kooperationswilligen und schlecht motivierten Patienten.
- Die interindividuelle Variabilität der Plasmaspiegel verschiedener Neuroleptika bei gleichen Dosen nach oraler Applikation ist u. a. auch auf die häufig unzureichende Resorption der wirksamen Substanzen zurückzuführen (Adamson et al., 1973).
- Die Wirkungsdauer von z. B. Penfluridol ist mit ca. 7 Tagen kürzer als die der entsprechenden injizierbaren Depotneuroleptika (z. B. beträgt die Wirkungsdauer von Fluphenazin-Dekanoat bis zu 3 - 4 Wochen).
- Die je nach der Persönlichkeit des Patienten mehr oder weniger starke suggestive Wirkung der Injektion entfällt.

Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, daß es für die Behandlung mit Depot- und Langzeitneuroleptika wichtig ist, eindeutig gesicherte und definierte Kriterien auszuarbeiten, welche Form der medikamentösen Therapie für den einzelnen Kranken die geeignetste im Sinne der " right drug for the right patient " (Klett u. Moseley, 1965) ist.

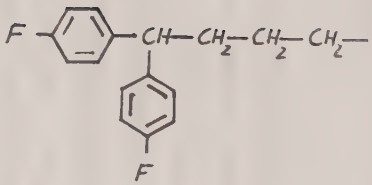
In diesem Zusammenhang müssen die katamnestischen Studien von Leff und Wing (1971) berücksichtigt werden, aus denen hervorgeht, daß ca. 20% aller Schizophrenien eine so gute Prognose haben, daß eine langjährige neuroleptische Behandlung nicht notwendig erscheint. Nach Ansicht von Schindler (1976) sind gerade die Patienten mit guter Krankheitsprognose besonders gewissenhaft in der Medikamenteneinnahme. Bei diesen Kranken sollte man eine "Überbehandlung" mit Neuroleptika möglichst vermeiden.

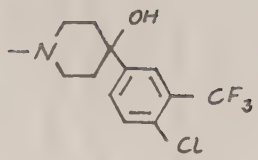
Infolge positiver Ergebnisse bei der seit einigen Jahren durchgeführten langfristigen Behandlung psychotischer Patienten mit Penfluridol (Haase, Knaack, Fischer, 1973; Floru, Zurborn, 1973; Magnus, 1973; Sims, 1974) bemühten sich Pharmakologen um die Entwicklung weiterer oral applizierbarer Langzeitneuroleptika. Diese sollten eine länger als eine Woche andauernde, konstante Wirksamkeit mit einer möglichst geringen Ausprägung vegetativer und extrapyramidaler Nebenwirkungen verbinden.

2. Clopimozide

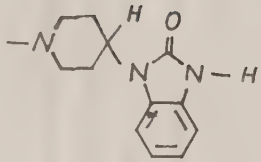
2.1. Tierversuche

Aus der oben beschriebenen Situation heraus bestand Interesse an der Untersuchung des klinischen Profils des oralen Langzeitneuroleptikums Clopimozide.
(Siehe Abb. : Penfluridol, Pimozide, Clopimozide)
Clopimozide gehört zur Gruppe der Diphenylbutylpiperidine und ist von seiner chemischen Struktur her verwandt mit Pimozide (Orap^{R}).
Ähnlich wie Penfluridol entfaltet Clopimozide seine protahierte Wirksamkeit über eine langsame Resorption in die Hirnsubstanz und verzögerte Ausscheidung, wobei eine intracerebrale Metabolisierung nicht stattfindet.
In der tierexperimentellen Prüfung ruft Clopimozide die den Neuroleptika entsprechenden typischen [illegible]logischen Effekte hervor.
Clopimozide hemmt im Tierversuch bei Hunden und Ratten die intrakranielle Selbststimulation, das konditionierte Reaktionsverhalten und das Apomorphin - induzierte Erbrechen bei niedriger Dosierung, schnell eintretender und lang anhaltender Wirkung.
Die therapeutische Breite (LD_{50} / ED_{50}) liegt zwischen 15000 bei Ratten und 7250 bei Hunden. Die Relation zwischen der neuroleptischen Wirkung und den bei Neuroleptika herkömmlichen Nebenwirkungen erwies

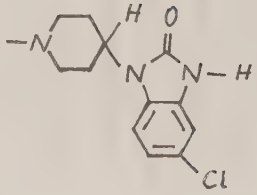




Penfluridol



Pimozide



Clopimozide

sich ebenfalls als günstig (Janssen et al., 1975)
Dieses im Tierversuch ermittelte pharmakologische Profil legte die Vermutung nahe, daß Clopimozide als Langzeitmedikation bei psychotischen Patienten geeignet sein könnte.

2.2. Klinische Erfahrungen

Im Rahmen einer Pilot-Studie bei 19 Patienten mit einer schizophrenen Psychose wurden das klinische Wirkungsprofil und die optimale Dosis von Clopimozide grprüft (Floru u. Tegeler, 1976).
Dabei war eine deutliche neuroleptische Wirksamkeit im Sinne einer Kompensation paranoid-halluzinatorischer Symptome nachweisbar. Die Zielsymptome " Wahnphänomene, Sinnenstäuschungen, Angstzustände, formale Denkstörungen und emotionale Zurückgezogenheit " nahmen im McNemar - - Symmetrie Test signifikant auf dem 0,001 bis 0,01%igen Niveau ab.
Als optimale Wochendosis wurden Mittelwerte von 20 - 25 mg errechnet, dabei lag die interindividuelle Variabilität zwischen 6,5 und 35,5 mg. Die als maximal verträglich definierte Wochendosis beim eindeutigen Vorliegen extrapyramidaler Nebenwirkungen betrug 22,0 mg.im Durchschnitt.
Parent et al. bestätigten diese Ergenisse in einer offenen Studie bei 10 schizophrenen Patienten. Bei der Charak-

terisierung des Wirkungsprofils dieses neuartigen Langzeitneuroleptikums betonen die Autoren die positive Wirkung der Prüfsubstanz auf paranoid-halluzinatorische Symptome, die geringe sedierende Aktivität und eine ca. 7 - 12 Tage anhaltende, konstante Wirksamkeit. Die Wochendosis lag zwischen 7,5 und 25 mg.
Eine bei 4 Patientinnen vorgenommene radioimmunologische Plasmaspiegelbestimmung zeigte eine über den siebten Tag hinaus anhaltende und fast konstant bleibende Konzentration. Die Konzentration des Wirkstoffes im Plasma lag dabei am 7. Tag noch bei 50% der Ausgangskonzentration (Floru u. Tegeler, 1976).

3. Methodik

Im Rahmen der vorliegenden Doppelblindstudie wurden die Wirkungsprofile von Clopimozide und Penfluridol während eines Beobachtungszeitraumes von 4 Monaten miteinander verglichen.
48 Patientinnen wurden in die Untersuchung aufgenommen und randomisiert den beiden Gruppen zugeteilt.
23 Patientinnen erhielten Penfluridol und 25 Clopimozide.
Patientinnen mit starker psychomotorischer Unruhe wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen, da sich in der Pilot-Studie gezeigt hatte, daß Clopimozide - wie Penfluridol - keine ausgeprägten sedierenden Eigenschaf-

ten besitzt.

Von vornherein ausgeschlossen wurden auch Patientinnen bei denen das Krankheitsbild maßgeblich von einer Defekt--Symptomatik geprägt war, und die eine eindeutige intelektuelle Defizienz aufwiesen.

Die beiden Medikamente dieser Studie lagen in Form von gleich aussehenden Tabletten vor, die entweder 5 mg Clopimozide oder 20 mg Penfluridol enthielten. Die Dosierung wurde der individuellen Symptomatik angepasst, um einen bestmöglichen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Zu Beginn des viermonatigen Untersuchungszeitraumes wurden folgende Untersuchungen vorgenommen :
Messung des Blutdrucks, des Gewichts ; Blutbild, EKG und Urinstatus.

Danach wurde eine AMP-Dokumentation der psychopathologischen und der somatischen Ausgangslage vorgenommen und den Patientinnen die Eigenschaftswörterliste nach Janke und Debus vorgelegt.

Solange die Patientinnen in stationärer Behandlung waren, wurden Puls und Blutdruck täglich kontrolliert. Später wurden die Kontrollen an den Tagen der ambulanten Befunderhebung vorgenommen. Die psychopathologische Symptomatik und das somatische Befinden der Patientinnen wurden während des Beobachtungszeitraumes mit Hilfe der AMP-Bögen Nr. 3 und 4 der Eigenschaftswörterliste nach Janke u. Debus dokumentiert. Die AMP-Dokumentation er-

folgte in den ersten 2 Monaten wöchentlich, dann bis zum Ende der Beobachtungszeit vierzehntägig. Die Selbstbeurteilungen anhand der Eigenschaftswörterliste wurden von Beginn an vierzehntägig vorgenommen. Nach der achten und nach der sechzehnten Woche wurden das Körpergewicht sowie das Blutbild und der Urinstatus kontrolliert. Entsprechend den Untersuchungen von Baumann (1974) wurden die einzelnen Items der AMP-Belege zu neun Syndromen zusammengefasst. Auch für die Eigenschaftswörterliste liegt eine faktorenanalytisch berechnete Aufteilung nach Kategorien bzw. Erlebnisbereichen vor (Debus, 1974). Die statistische Bearbeitung erfolgte über eine Kovarianz-Analyse (Winer, 1962). Bei dieser Methode wird der Einfluß des Ausgangsunterschiedes in der psychopathologischen Symptomatik beider Patientenkollektive erfasst und von der Schätzung der Behandlungswirkung ausgeschaltet. Dadurch wird die Variabilität im Versuchsplan reduziert.

Das Signifikanzniveau ist im Text und in den Verlaufskurven wie folgt bezeichnet :

p = 0,10 (+) schwach signifikant

p = 0,05 + signifikant

p = 0,01 ++ sehr signifikant.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeine Daten über die beiden Kontrollgruppen

Es wurden die Ergebnisse von 48 Patientinnen ausgewertet, von diesen hatten 25 Patientinnen Clopimozide, 23 Penfluridol erhalten.

4.1.1. Alter

Das durchschnittliche Alter der Penfluridol-Gruppe betrug 37,6 Jahre,
das der Clopimozide-Gruppe 40,6 Jahre.
Die Altersspanne lag in beiden Gruppen zwischen 22 und 64 Jahren

4.1.2. Diagnosen

Die Diagnosen verteilen sich nach dem WHO-Schlüssel folgendermaßen :

	295.1	295. 3	295. 4	295. 6	295. 7
Penfluridol Gruppe	3	16	3	1	-
Clopimozide Gruppe	3	19	1	-	2

4.1.3. Häufigkeit stationärer Aufenthalte

Die Anzahl der stationären Aufenthalte verteilt sich wie folgt auf die beiden Gruppen :

	bis einschl. 3	bis einschl. 10	über 10
Penfluridol Gruppe	12	7	4
Clopimozide Gruppe	15	7	3

Aus beiden Gruppen waren jeweils 6 Patientinnen zum ersten Mal in stationärer Behandlung, jeweils eine Patientin war bereits zum 20. bzw. 19. Male stationär.

4.2. Dosierung

Die durchschnittliche Dosierung betrug bei der

Penfluridol-Gruppe 51 mg/Woche

Clopimozide-Gruppe 11 mg/Woche.

Die Höchstdosierung waren 160 mg Penfluridol/Woche und 25 mg Clopimozide/Woche bei jeweils einer Patientin. Bei einer Patientin der Penfluridol-Gruppe und bei drei Patientinnen der Clopimozide-Gruppe wurde die Dosis nach kurzer Zeit erhöht (von 40 mg auf 80 mg Penfluridol bzw. von 10 mg auf 25 mg Clopimozide, und in 2 Fällen von 15 mg auf 20 mg Clopimozide), um eine sich abzeichnende Exazerbation der Psychose zu vermeiden.

Bei 3 Clopimozide-Patientinnen konnte die Dosis ohne Risiko von 10 mg auf 5 mg/Woche reduziert werden, bei einer Patientin der Penfluridol-Gruppe wurde die Dosis von 60 mg auf 20 mg/Woche gesenkt.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit unterschiedlicher Dosierungen in den beiden Gruppen.

Clopimozide mg/Woche	Patientinnen n	Penfluridol mg/Woche	Patientinnen n
5	9	20	7
10	8	40	6
15	3	60	6
20	4	80	2
25	1	100 u.m.	2

4.3. Entwicklung der psychopathologischen Symptome unter der Behandlung mit Clopimozide bzw. Penfluridol

Mit dieser Tabelle (s.Abb.) soll versucht werden, die Abnahme der psychopathologischen Symptomatik, dargestellt an Items des AMP-Systems, aufzuzeigen, und wo dies möglich ist, zu vergleichen. Die unterschiedlich hohe Signifikanz des verminderten Auftretens ist in der graphischen Darstellung durch die hell bzw. dunkel unterlegten Pfeile dargestellt (helle Pfeile : Signifikanz p kleiner als 0,05 ; dunkle Pfeile : hohe Signifikanz von p kleiner als 0.01).

Mit der gebotenen Zurückhaltung lassen sich folgende Aussagen machen :

- Wahneingebung / Wahngedanken
  Bei beiden Medikamenten ähnlich gleichmäßige, bei Clopimozide aber stärkere Abnahme der Symptomatik.
- Wahndynamik
  Gleichmäßige Abnahme der Symptomatik bei beiden Medikamenten.
- Beziehungswahn
  Initial starke, dann sich abschwächende Abnahme der Symptomatik bei Clopimozide, Penfluridol gleichmäßiger
- Systematisierter Wahn
  Bei Penfluridol spät einsetzende (8. Woche), bei Clopimozide gleichmäßige, insgesamt stärkere Abnahme der Symptomatik.

- Verfolgungswahn
  Unter Clopimozide anhaltende, aber wechselnd starke Abnahme der Symptomatik, Penfluridol wirksamer und gleichmäßiger.
- Mißtrauen / Feindseligkeit
  Unter Clopimozide etwas frühere Abnahme der Symptomatik, in beiden Gruppen nicht ausgeprägt.
- Innere Unruhe
  Erst allmählich erkennbare Abnahme der Symptomatik bei Clopimozide, bei Penfluridol schubweise verlaufend, insgesamt deutlicher.
- Inadäquate Affektivität
  Unter Clopimozide insgesamt deutlicher werdende, unter Penfluridol hauptsächlich initiale Abnahme der Symptomatik.
- Emotionale Starre
  Unter Clopimozide eher gleichmäßige, insgesamt deutliche Abnahme der Symptomatik, unter Penfluridol kaum Beeinflussung der Symptomatik.
- Manierismus
  Unter Clopimozide nur geringe, unter Penfluridol hingegen deutlich erkennbare Abnahme der Symptomatik, vor allem initial.

In diesem Vergleich beeinflußte Penfluridol die Symptome - Beziehungswahn, Verfolgungswahn, innere Unruhe, Manierismus - signifikant besser, während Clopimozide die

Symptome - Wahneingebung / Wahngedanken, systematisierter Wahn, Mißtrauen / Feindseligkeit, inadäquate Affektivität, emotionale Starre - signifikant günstiger beeinflußte.

Bei mehreren Items ist der Vergleich zwischen den therapeutischen Auswirkungen beider Medikamente nicht sinnvoll, da speziell diese Items bei der einen oder anderen Gruppe nicht befundet wurden. Beispielsweise zeigt Penfluridol eine günstige Kompensation des Items - Stimmenhören -, während dieses Merkmal bei der Clopimozide-Gruppe im Verlauf der Untersuchung nur ganz vereinzelt auftrat.

Entwicklung der psychopathologischen Symptome des AMP - Systems

4.4. AMP - Syndrome

Beide in der vorliegenden Doppelblindstudie verwendeten Medikamente bewirkten während des Beobachtungszeitraumes eine deutliche und kontinuierliche Abnahme des paranoiden Syndroms, wobei im 3.Rating ein leichter Vorteil ($p=0,05$) zugunsten der Clopimozide-Gruppe deutlich wird.
(S. Abb. "Paranoides Syndrom")
Eine ähnliche Wirksamkeit zeigten beide Medikamente in Bezug auf das halluzinatorisch-desintegrative Syndrom.
(S. Abb. "Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom")
Bei der Kompensation des Hostilitätssyndroms wird im 3.Rating ein Vorteil zugunsten von Clopimozide deutlich ($p=0,10$), allerdings scheint die Wirkung von Penfluridol gleichmäßiger zu sein.
(S. Abb. "Hostilitätssyndrom")
Das manische Syndrom ist nach Baumann (1974) außer den drei oben genannten Syndromen als wesentlicher Bestandteil schizophrener Symptomatik anzusehen. Beide Medikamente beeinflußten das manische Syndrom positiv, wobei im 2.Rating ein Unterschied zugunsten von Clopimozide errechnet wurde, im 4.Rating zugunsten von Penfluridol (jeweils $p=0,05$).
(S. Abb. "Manisches Syndrom")
Das katatone Syndrom wurde von beiden Medikamenten gleichmäßig positiv beeinflußt.
(S. Abb. "Katatones Syndrom")

Das somatisch-depressive Syndrom wurde ebenfalls von beiden eingesetzten Medikamenten positiv beeinflußt. Eine Tendenz zugunsten von Clopimozide ($p=0,10$) wurde für das 3. und 4. Rating errechnet.

(S. Abb. "Somatisch-depressives Syndrom")

Ähnlich gut wird die Symptomatik des hypochondrischen Syndroms kompensiert, ohne daß es zu einer Signifikanz für das eine oder andere Medikament kommt.

(S. Abb. "Hypochondrisches Syndrom")

Das apathische Syndrom und das gehemmt-depressive Syndrom nehmen unter der Therapie in beiden Kontrollgruppen ab. Beim gehemmt-depressiven Syndrom kommt es zu einer Tendenz ($p=0,10$) zugunsten von Penfluridol im 7. und 8. Rating.

(S. Abb. "Apathisches Syndrom" und "Gehemmt-depressives Syndrom")

Keine Signifikanz zugunsten eines der beiden Medikamente, sondern gleichmäßige Abnahme der Symtomatik zeigen die Kurververläufe beim autonomen Syndrom.

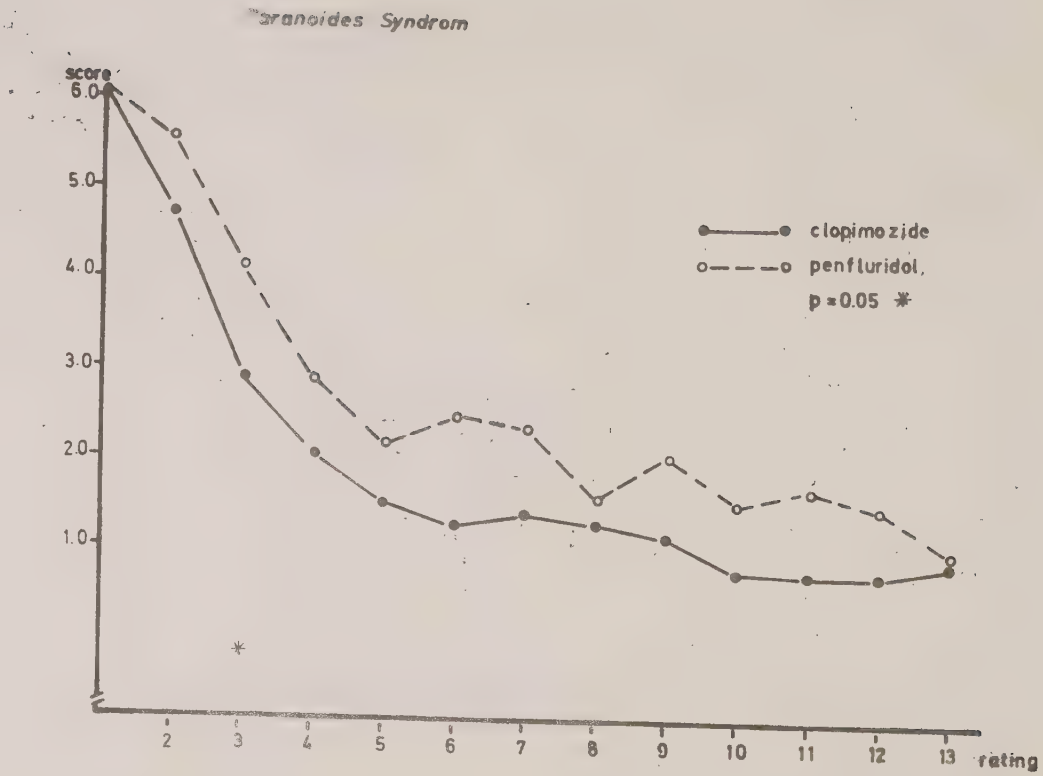
(S. Abb. "Autonomes Syndrom")

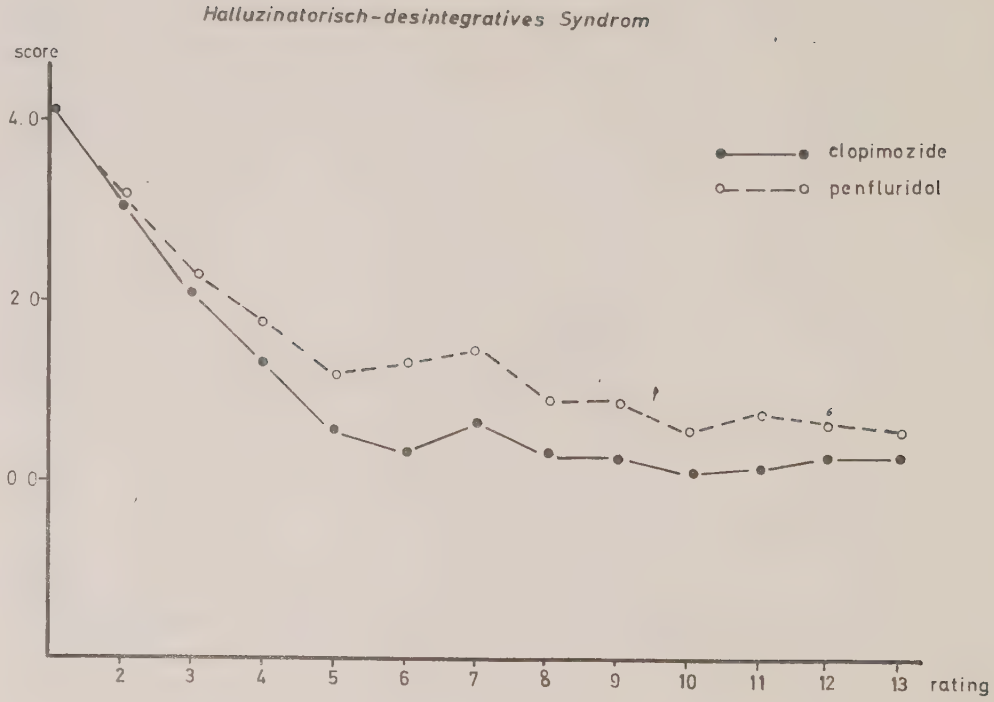
Das neurologische Syndrom ist in den ersten 4 Wochen bei der Clopimozide-Gruppe deutlicher ausgeprägt (schwache Signifikanz von $p=0,10$ im 2. Rating), nimmt im weiteren Verlauf aber stark ab und liegt im 11. Rating signifikant ($p=0,05$) unter den Werten der Penfluridol-Gruppe.

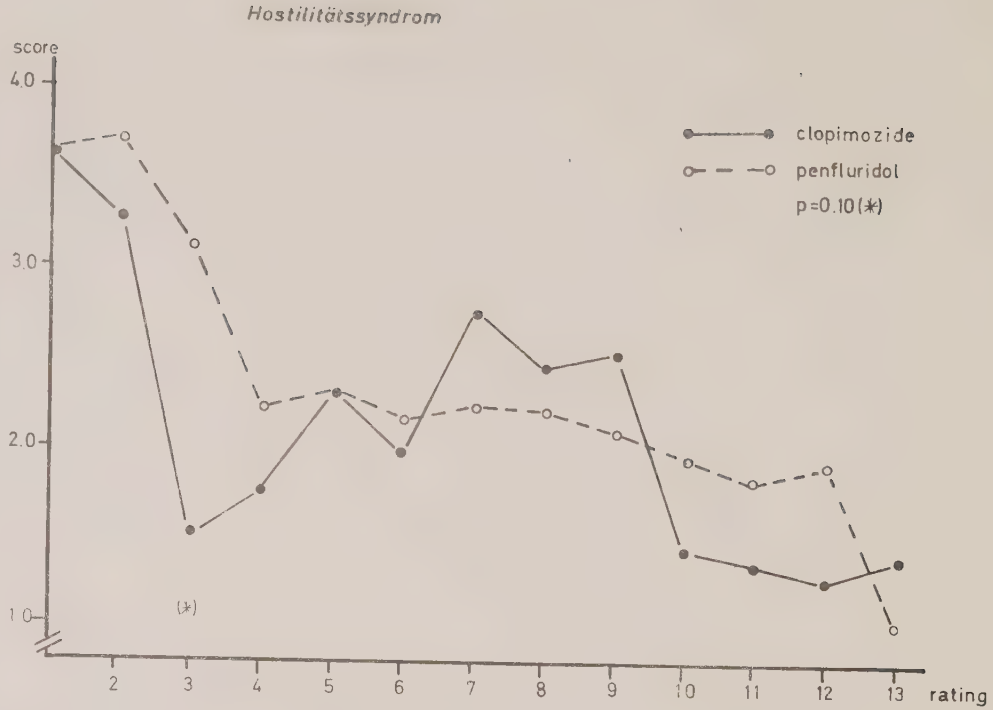
(S. Abb. "Neurologisches Syndrom")

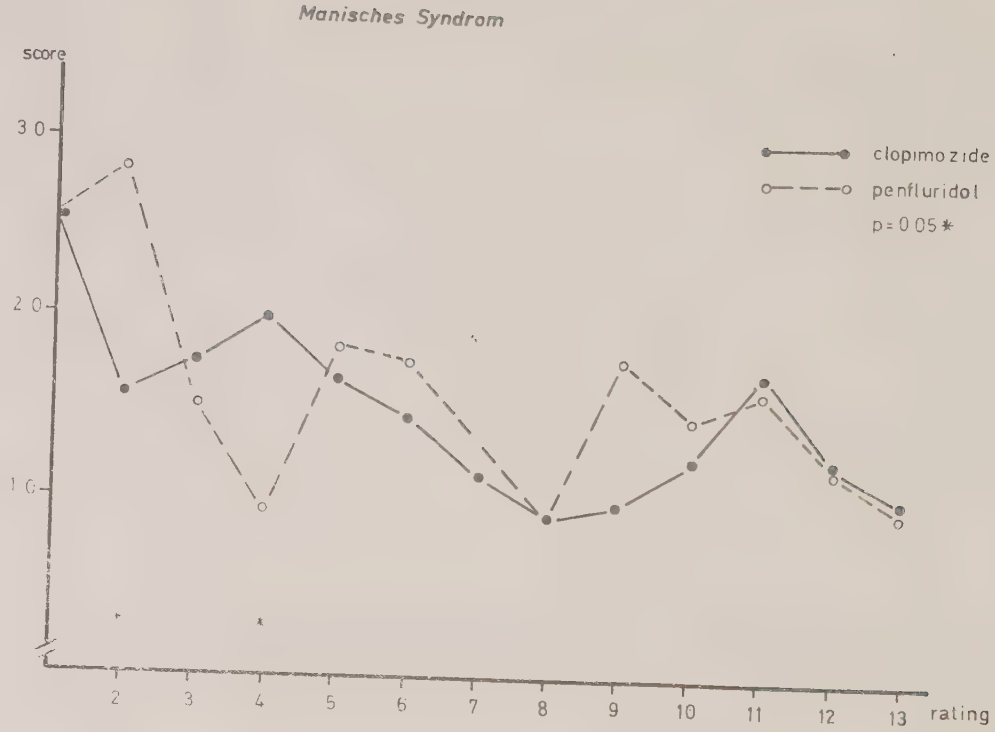
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß beide Medikamente die psychopathologischen Syndrome günstig beeinflußten.

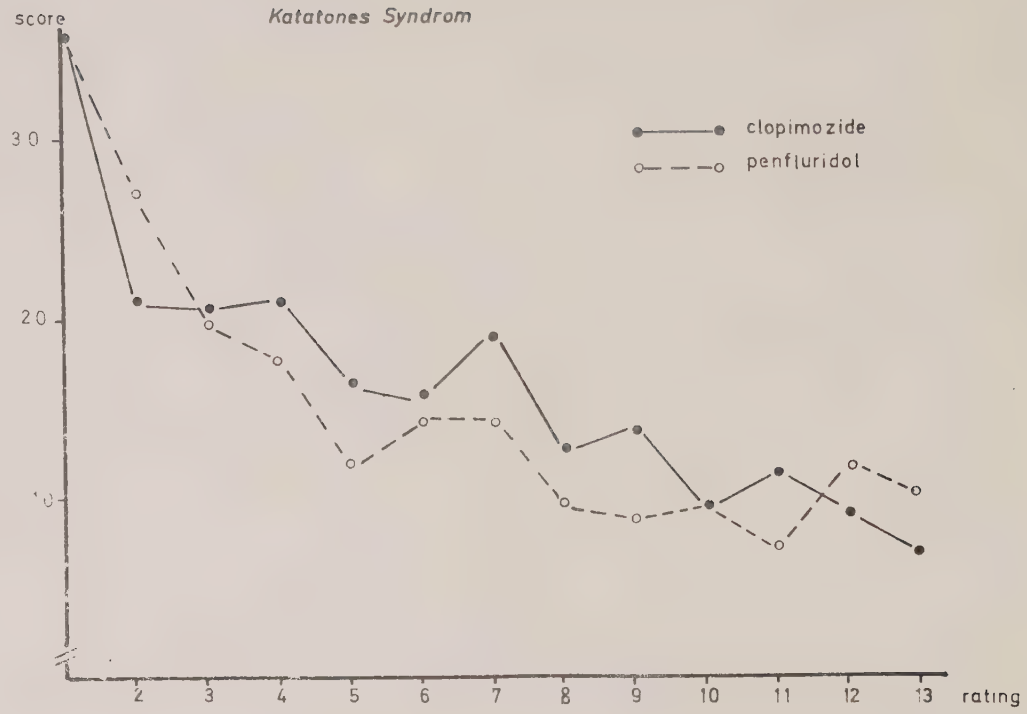
Zwar sind kleinere Differenzen in der Wirkungsweise aufzeigbar (Tendenzen zugunsten von Clopimozide beim paranoiden Syndrom, beim Hostilitätssyndrom, beim somatisch-depressiven Syndrom), wesentliche Unterschiede lassen sich jedoch nicht darstellen.

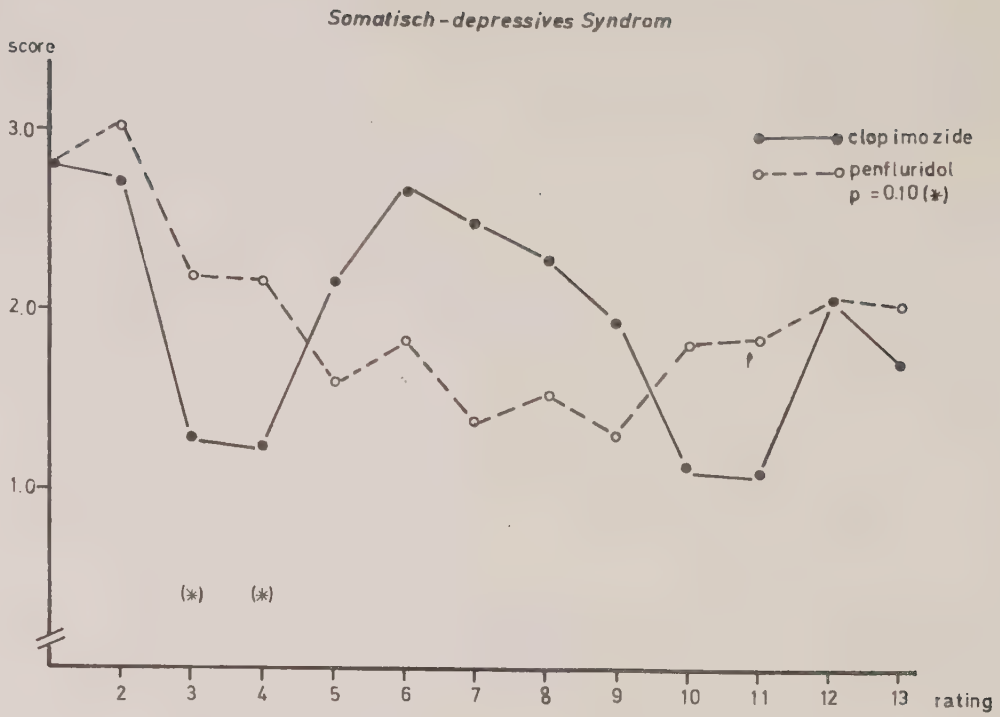

Paranoides Syndrom
score
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
clopimozide
penfluridol,
p=0.05 *
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating

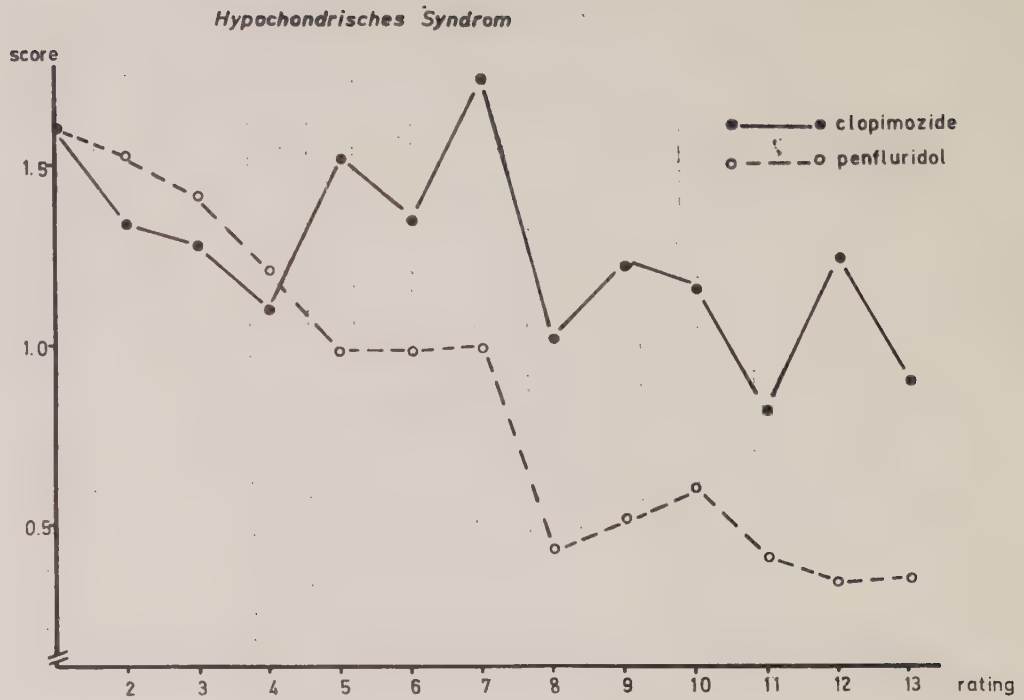

Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom
score
4.0
2.0
0.0
clopimozide
penfluridol
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating

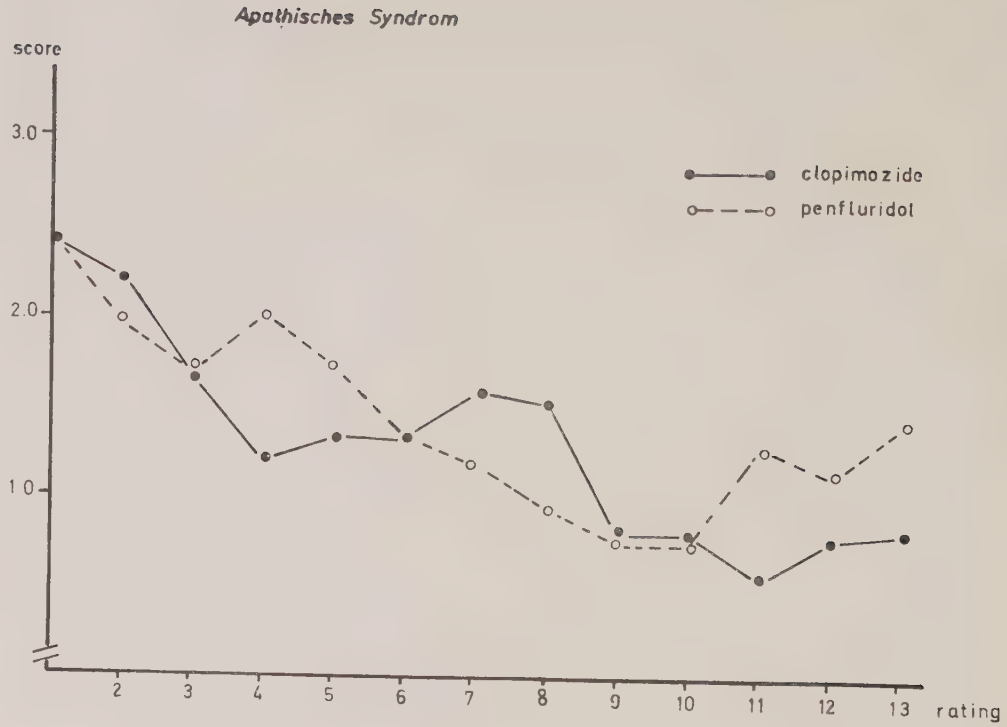

Hostilitätssyndrom
score
4.0
3.0
2.0
1.0
clopimozide
penfluridol
p=0.10(*)
(*)
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating

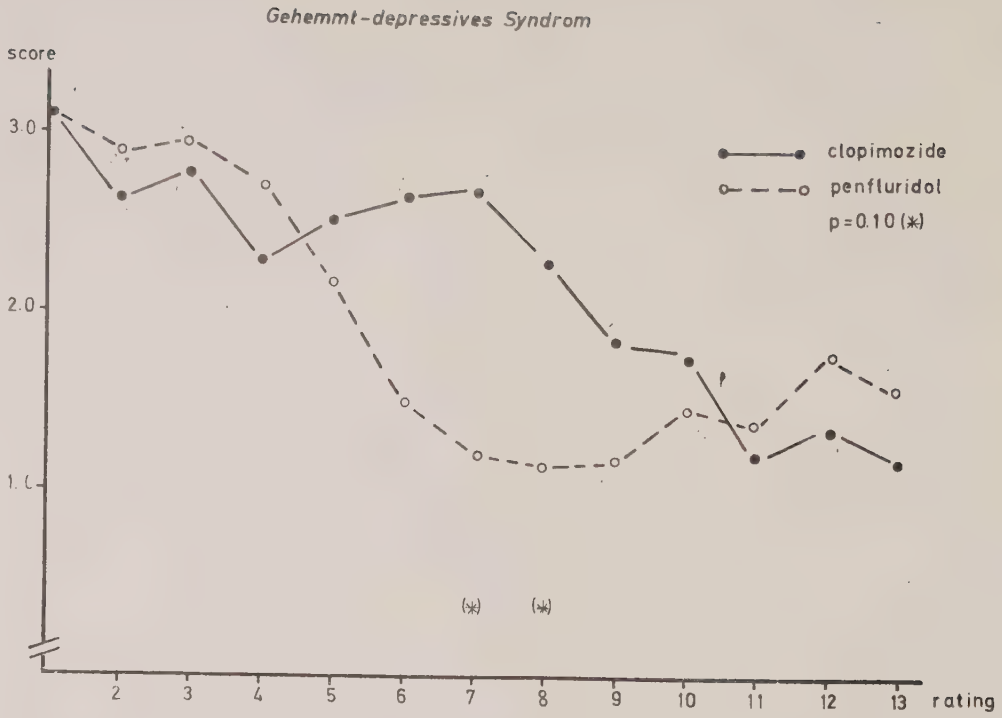

Manisches Syndrom
score
3 0
2 0
1 0
clopimozide
penfluridol
p = 0 05 *
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating

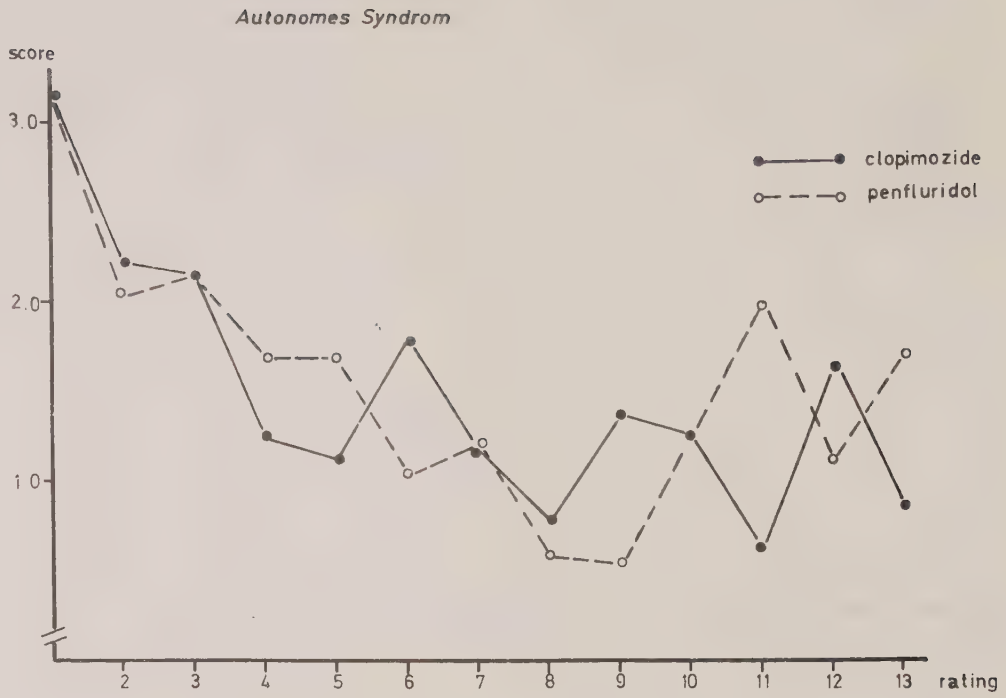

Katatones Syndrom
score
30
20
clopimozide
penfluridol
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating

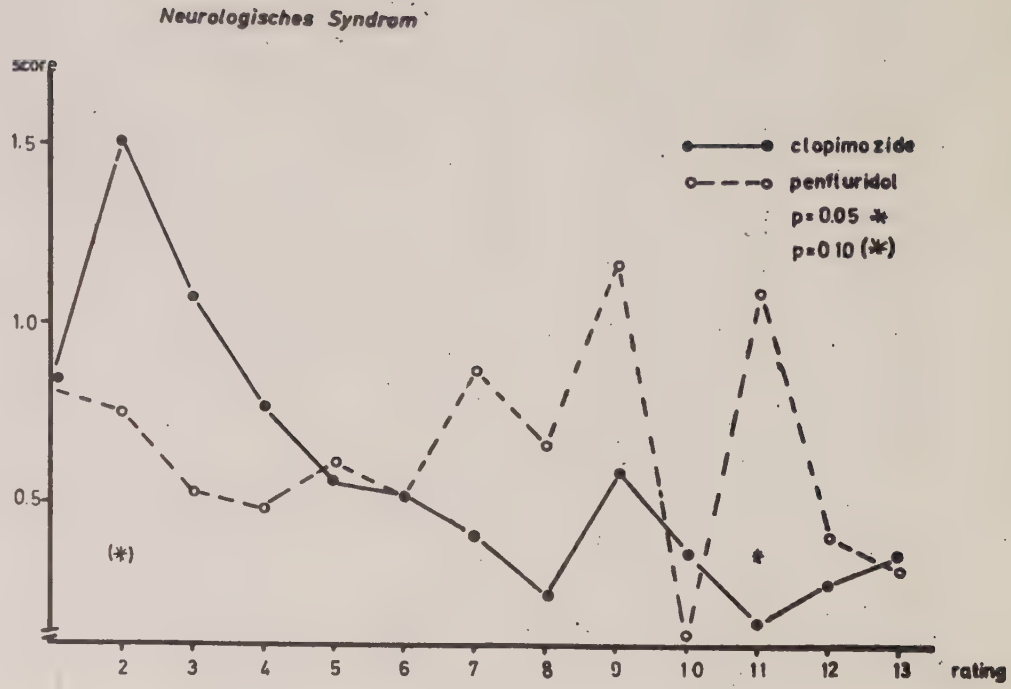

Somatisch-depressives Syndrom
score
3.0
2.0
1.0
clopimozide
penfluridol
p = 0.10 (*)
(*)
(*)
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating


Hypochondrisches Syndrom
score
1.5
1.0
0.5
clopimozide
penfluridol
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating


Apathisches Syndrom
score
3.0
2.0
1.0
clopimozide
penfluridol
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating


Gehemmt-depressives Syndrom
score
3.0
2.0
1.0
clopimozide
penfluridol
p=0.10 (*)
(*)
(*)
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating


Autonomes Syndrom
score
3.0
2.0
1.0
clopimozide
penfluridol
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating


Neurologisches Syndrom
score
1.5
1.0
0.5
clopimozide
penfluridol
p=0.05 *
p=0.10 (*)
(*)
*
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
rating

4.5. Selbstbeurteilungen (Eigenschaftswörterliste nach Janke u. Debus)

Bei Durchsicht der Ergebnisse der Selbstbeurteilungen anhand der Eigenschaftswörterliste nach Janke u. Debus fällt zunächst auf, daß sich die Patientinnen der Clopimozide-Gruppe im Schnitt als aktiver beschrieben, mit einer Tendenz zugunsten von Clopimozide im 12. Rating ($p = 0.10$).

(S. Abb. " Aktiviertheit ")

Auch in der Kategorie - gehobene Stimmungslage - beurteilten sich die Clopimozide-Patientinnen günstiger, ebenfalls mit einer Tendenz im 12. Rating ($p=0,10$)

(S. Abb. " Stimmung ")

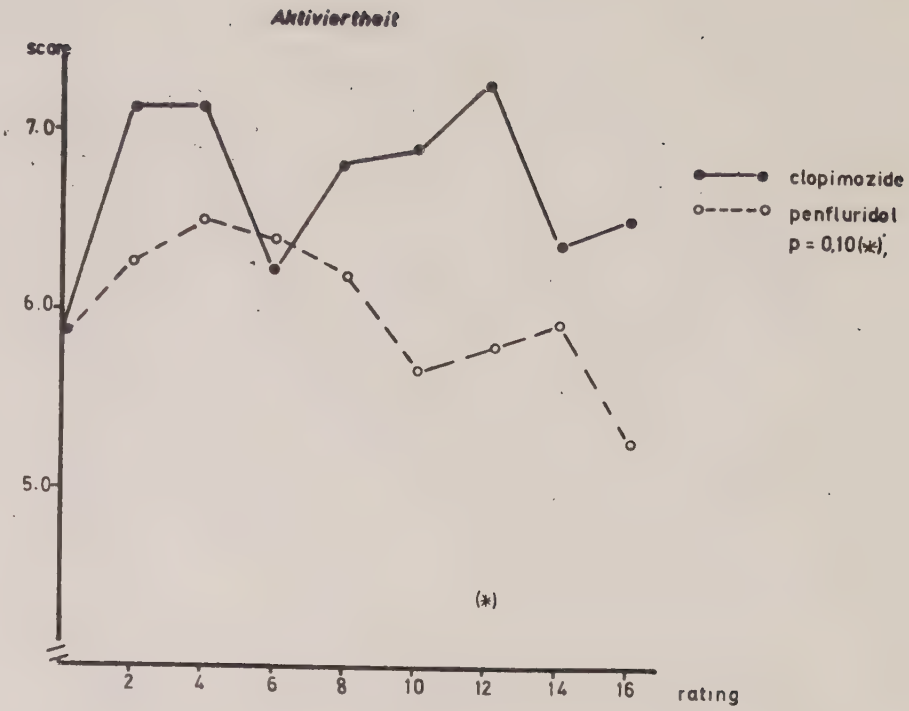
Entsprechend fallen die Ergebnisse in den Kategorien Ängstlichkeit, Deprimiertheit und Introvertiertheit aus, wo die Patientinnen der Clopimozide-Gruppe sich im Schnitt etwas positiver beurteilten, auch wenn keine Signifikanz erreicht wurde.

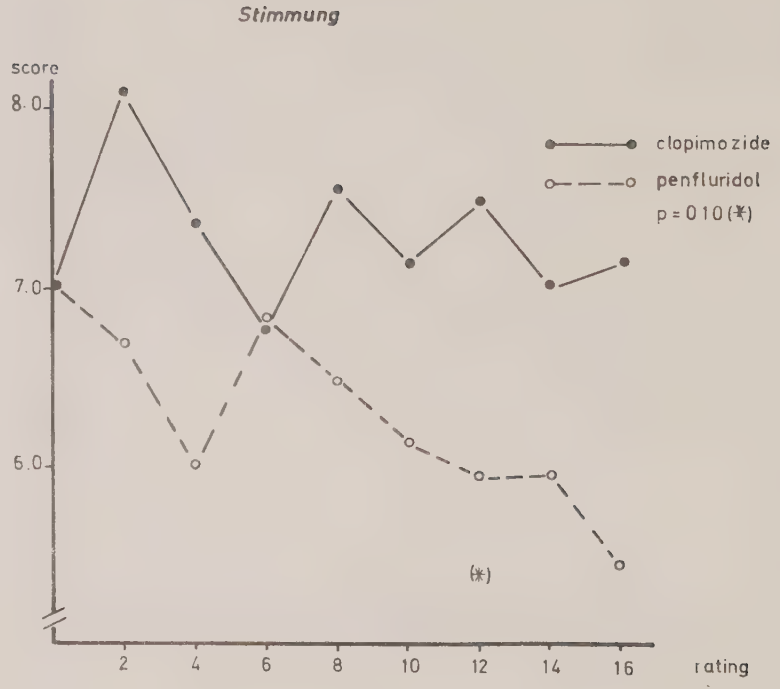
(S. Abb."Ängstlichkeit", "Deprimiertheit" und "Introvertiertheit")

Der Merkmalsbereich Empfindlichkeit war bei den Patientinnen der Clopimozide-Gruppe mit einer Tendenz von $p=0,10$ im 2. Rating ausgeprägter, im Merkmalsbereich Erregtheit beurteilt sich diese Gruppe allerdings positiver ($p=0,10$ im 16. Rating).

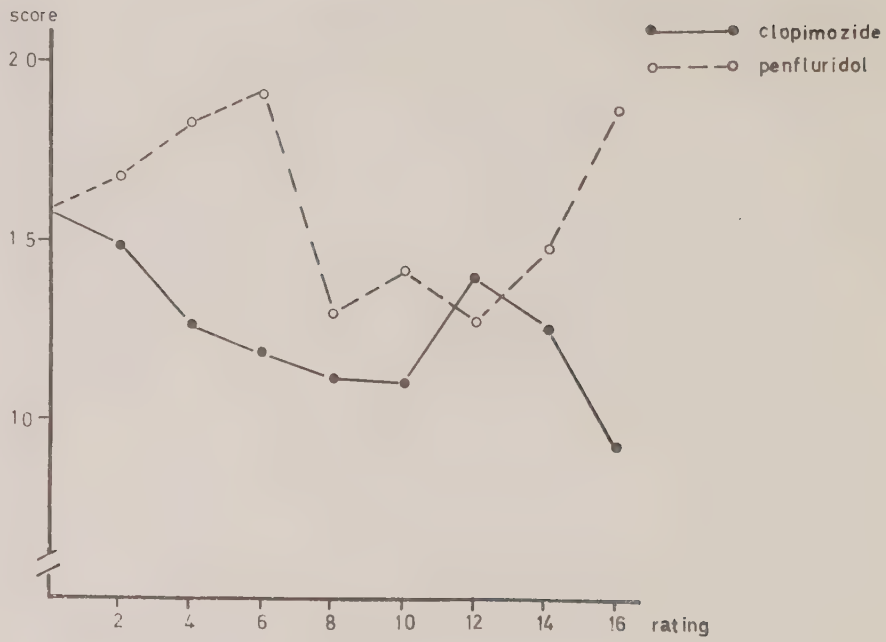
(S. Abb. "Empfindlichkeit" u. "Erregtheit")

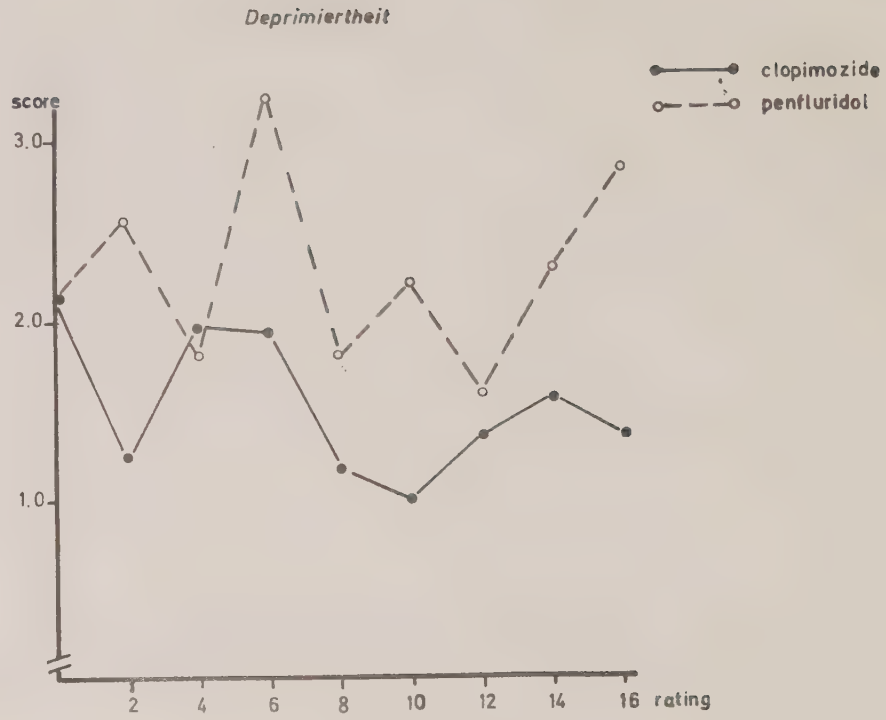
In der Kategorie Verträumtheit sind fast keine Unterschiede zwischen den Selbstbeurteilungen beider Kontrollgruppen zu erkennen.
(S. Abb. "Verträumtheit")
Insgesamt erlebten sich die Clopimozide-Patientinnen etwas aktiver, besser gelaunt und weniger erregt als die Patientinnen der Penfluridol-Gruppe. Diese Tendenz findet eine nur schwach ausgeprägte Äquivalenz in der AMP-Beurteilung, wo Clopimozide beim somatisch-depressiven und beim gehemmt-depressiven Syndrom leichte Vorteile zu bieten scheint.

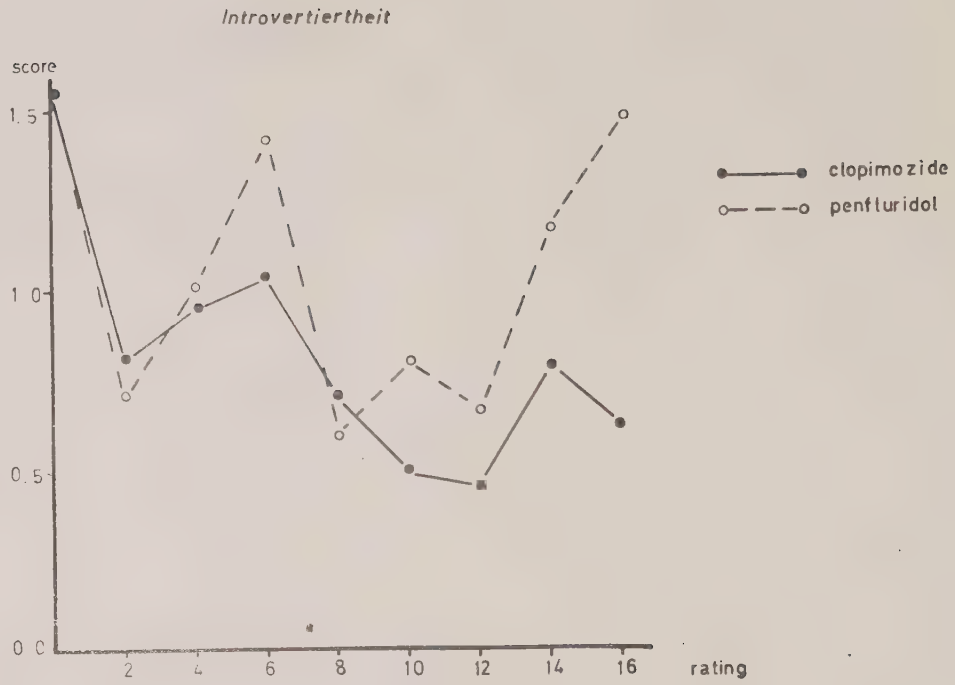

Aktiviertheit
score
7.0
6.0
5.0
(*)
2
4
6
8
10
12
14
16
rating
clopimozide
penfluridol
p = 0,10(*)

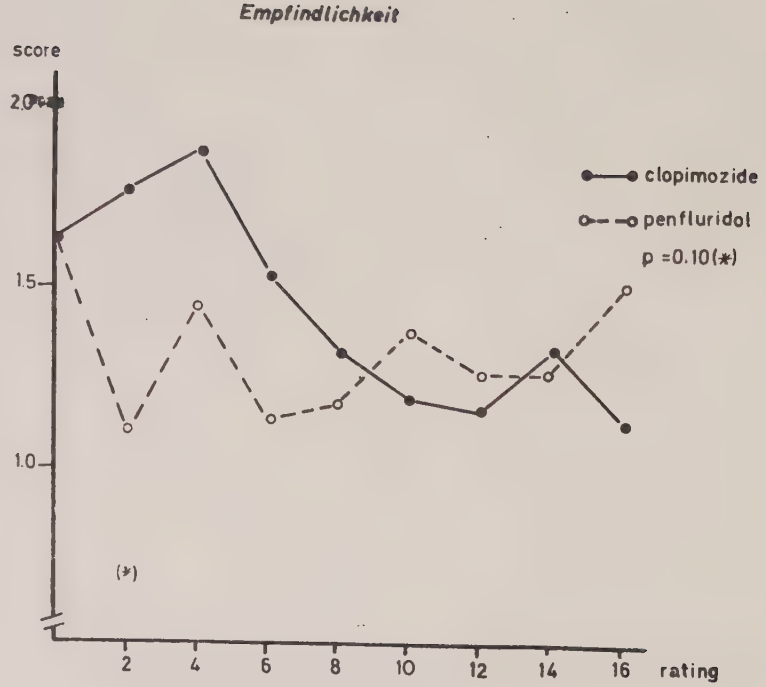

Stimmung
score
8.0
7.0
6.0
clopimozide
penfluridol
p = 0.10 (*)
(*)
2
4
6
8
10
12
14
16
rating

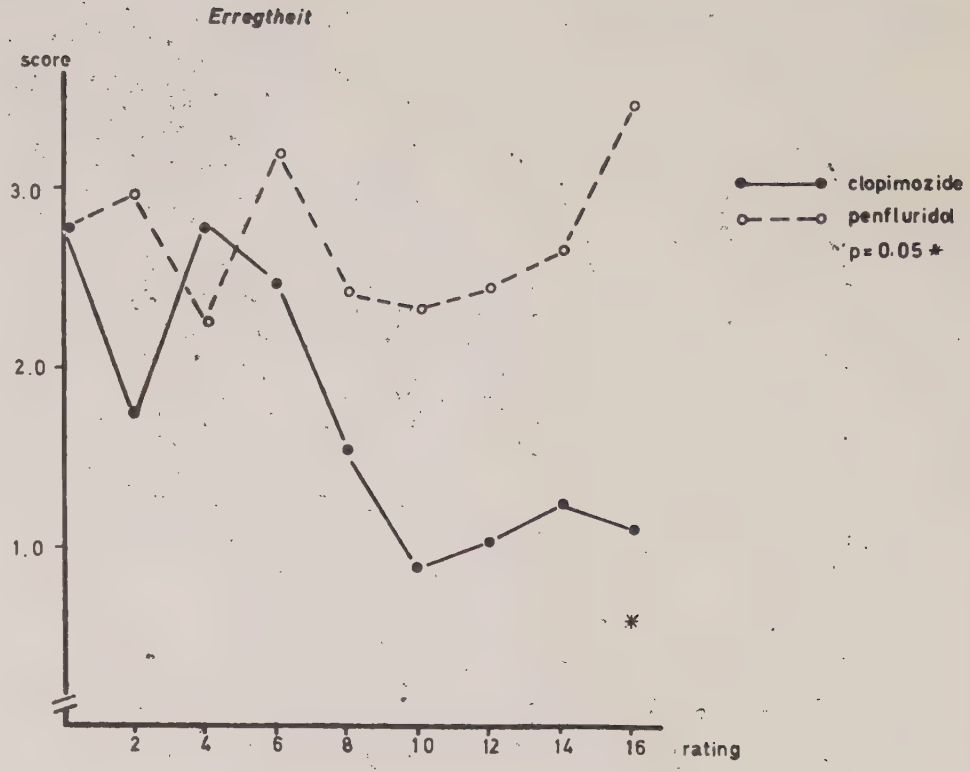
Ängstlichkeit

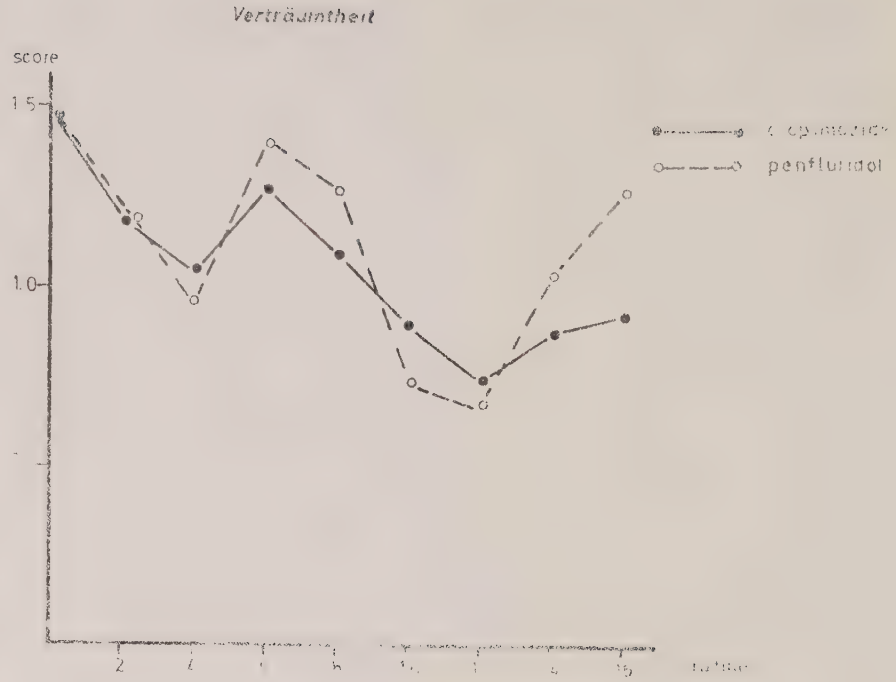



Deprimiertheit
clopimozide
penfluridol
score
3.0
2.0
1.0
2
4
6
8
10
12
14
16
rating


Introvertiertheit
score
1.5
1.0
0.5
0.0
2
4
6
8
10
12
14
16
rating
clopimozide
penfluridol


Empfindlichkeit
score
2.0
1.5
1.0
clopimozide
penfluridol
p =0.10(*)
(*)
2
4
6
8
10
12
14
16
rating


Erregtheit
score
3.0
2.0
1.0
2
4
6
8
10
12
14
16
rating
clopimozide
penfluridol
p = 0.05 *
*


Verträglichkeit
score
1.5
1.0
penfluridol

5. Verlauf / Besonderheiten

Blutdruckwerte, Laboruntersuchungen und EKG-Befunde blieben im Verlauf der Doppelblindstudie in beiden Kontrollgruppen unauffällig.

Eine 50jährige Patientin, die mit 60 mg Penfluridol/ Woche behandelt wurde, suicidierte sich in der 9. Behandlungswoche, wahrscheinlich unter dem Einfluß imperativer Stimmen.

Eine 59jährige Patientin, die mit 20 mg Clopimozide/ Woche behandelt wurde, erlitt in der 8. Behandlungswoche eine Beinvenenthrombose und war 4 Wochen bettlägerig. Sie wurde auf der offenen Station internistisch behandelt.

Bei 10 weiteren Patientinnen mußte die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden, 9 davon gehörten zur Gruppe der mit Clopimozide therapierten Frauen. Hierbei handelte es sich in 8 Fällen um sehr unruhige chronische Schizophrenien mit jahrelanger Anamnese, in einem Falle um eine nicht hinreichend remittierte 30jährige Patientin nach Erstaufnahme.

Zwei dieser Patientinnen, bei denen es unter der Behandlung mit Clopimozide zu steigender Erregtheit und schließlich zur Exazerbation der chronisch-paranoiden Schizophrenie kam, konnten nach kurzer Behandlung mit hochpotenten Neuroleptika wieder in die kontrollierte Langzeitbehandlung aufgenommen werden. Die neue Charge wurde später in beiden Fällen als Penfluridol decodiert.

6. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, daß Clopimozide für die orale neuroleptische Langzeittherapie geeignet ist (Floru u. Tegeler, 1976 ; Knapen et al., 1976 ; Parent et al., 1976).

Die antipsychotische Wirksamkeit konnte bestätigt werden. Sie ist zuverlässig und lang anhaltend.

Bei den nach Baumann (1974) vier wesentlichen Syndromen schizophrener Erkrankungen, nämlich dem paranoiden Syndrom, dem halluzinatorisch - desintegrativen Syndrom, dem Hostilitätssyndrom und dem manischen Syndrom zeigte Clopimozide gleiche, teilweise auch signifikant bessere Ergebnisse als das bewährte Penfluridol.

Die extrapyramidalen Nebenwirkungen, hier zusammengefaßt im neurologischen Syndrom, entsprachen nach Art und Häufigkeit des Auftretens denen des Penfluridol. Sie nahmen 2 - 3 Wochen nach Therapiebeginn deutlich ab, spielten aber schon zu Beginn der Untersuchungen keine große Rolle. Das lag wahrscheinlich an der niedrigen Durchschnittsdosierung von 11 mg/Woche.

Parent et al. geben ebenfalls geringe Nebenwirkungen bei der Therapie an. Knapen et al. beschreiben als Nebenwirkungen Akathisie und Dyskinesie, allerdings bei erheblich höheren wöchentlichen Dosierungen.

Floru u. Tegeler geben Rigor, Parkinsonoid und Akkomodationsschwierigkeiten als häufigste Nebenwirkungen an, ebenfalls bei höheren wöchentlichen Dosen.
Die hier ermittelte Durchschnittsdosierung von 11 mg/Woche liegt erheblich niedriger als die angegebenen Werte der anderen Autoren (Werte in mg/Woche) :

	Bandbreite	Durchschnitt
Floru u. Tegeler	6,5 - 35	20,2
Parent et al.	7,5 - 25	keine Ang.
Knapen et al.	keine Ang.	24
Ergebnisse dieser Arbeit	5 - 25	11

Langzeitneuroleptika, als deren Vertreter hier Penfluridol fungierte, besitzen keine ausgeprägte, psychomotorisch sedierende, hypnoleptische Wirkungsqualität (Heinrich, 1976). Die Patientinnen der Clopimozide-Gruppe erlebten sich während der Therapie aktiver und besser gelaunt als diejenigen der Penfluridol-Gruppe (Ergebnisse der Eigenschaftswörterlisten nach Janke u. Debus). Das weist auf die geringe sedierende Wirksamkeit von Clopimozide hin, die Floru u. Tegeler und Knapen et

al. ebenfalls beschreiben (Knapen : " Le clopimozide éveille le patient "). Parent et al. betonen dagegen eine ataraktische Wirkung.

Die mangelnde Sedierung der Patienten erklärt die hohe Zahl der abgebrochenen Behandlungen bei Clopimozide. In acht von insgesamt neun Fällen kam es zu steigender affektiver Erregung, die auch durch Dosiserhöhung nicht beherrschbar war.

Patienten mit einer sogenannten "Plus-Symptomatik", d.h. mit hochgradiger Erregung und psychotischer Erlebnisproduktion, bedürfen unter der Behandlung mit Clopimozide also zumindest zeitweilig einer sedierenden Zusatzmedikation.

Der Fall einer Beinvenenthrombose oder einer ähnlichen Gefäßkomplikation ist bislang bei einer Clopimozide-Behandlung noch nicht beschrieben worden. (Heinrich (1976) betont, daß mit Komplikationen dieser Art gerechnet werden muß.

Clopimozide nimmt unter den Neuroleptika eine Stellung ein, die der des Penfluridol vergleichbar ist, " ein oral zu applizierendes Langzeitneuroleptikum im engeren Sinne ohne eigentlichen Depoteffekt " (Heinrich, 1976). Die klinischen Wirkungsprofile von Clopimozide und Penfluridol sind - wie diese Arbeit gezeigt hat - sehr ähnlich. Clopimozide ist somit in besonderer Weise geeignet zur Langzeitbehandlung entlassungsfähiger Schizophrener, die krankheitseinsichtig und kooperations-

bereit sind, und deren soziale Reintegration angestrebt werden kann.

Im Verlauf dieser Doppelblindstudie wurde nochmals deutlich, daß für den Erfolg einer oralen Neurolept--Langzeittherapie nicht nur die Qualität des Medikamentes entscheidend ist.

Mindestens ebenso wichtig ist die ärztliche Entscheidung über die Auswahl des geeigneten Patienten und den Zeitpunkt der Umstellung auf die orale Langzeittherapie.

Dem richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt das richtige Medikament zu verabreichen, das sind, nochmals frei nach Klett und Mosely, die entscheidenden Kriterien für Erfolg oder Mißerfolg der oralen neuroleptischen Langzeittherapie, letztlich jeder medikamentösen Therapie.

7. Zusammenfassung

Einleitend werden Möglichkeiten und Probleme der neuroleptischen Langzeittherapie und der oralen Langzeittherapie insbesondere mit Penfluridol aufgezeigt.
Das orale Langzeitneuroleptikum Clopimozide und erste klinische Erfahrungen mit diesem Medikament werden beschrieben.
In einem Doppelblindversuch, bei dem diese Erfahrungen in der Methodik berücksichtigt wurden, erhielten von 48 schizophrenen Patientinnen 25 Clopimozide und 23 Penfluridol. Die durchschnittlichen Dosierungen betrugen dabei 11 mg/Clopimozide / Woche und 51 mg Penfluridol / Woche. Zur Dokumentation der Ergebnisse dienten das AMP-System und die Eigenschaftswörterliste nach Janke und Debus. Die Studie ging über einen Zeitraum von 4 Monaten.
Es stellte sich heraus, daß die klinischen Wirkungsprofile von Clopimozide und Penfluridol hinsichtlich ihrer antipsychotischen Eigenschaften annähernd gleich gut sind.
Die Erfahrungen anderer Autoren mit Clopimozide wurden im wesentlichen bestätigt, insbesondere die geringe Sedierung der Patienten und die Wirkungsdauer von mindestens einer Woche.
Clopimozide wurde von den Patientinnen überwiegend

gut vertragen, die Nebenwirkungen entsprachen nach Art und Häufigkeit denen des Penfluridol.
Clopimozide scheint besonders für die langfristige neuroleptische Behandlung einsichtiger, bereits kompensierter Schizophrener geeignet zu sein.

8. Literaturverzeichnis

Adamson, L., S.H. Curry, P.K. Bridges, A.F. Fireston, N.J. Lavin, D.M. Lewis, R.D. Watson, C.M. Xavier, J.A. Aderson : Fluphenazine decanoate trial in chronic inpatient schizophrenics failing to absorb oral chlorpromazine. Dis.Nerv.Syst. 34, 181-191 (1973)

Angst, J.B. Woggon : Klinische Prüfung von fünf Depotneuroleptika. Arzneim. Forsch. 25, 267-270 (1975)

Ayd, Fr.J. : Penfluridol : a long-acting neuroleptik. International Drug Therapy Newsletter 7, Nr. 4 (1972)

Baro, F., J. Brugmans, R. van Lommel : Maintenance therapy of chronics psychotic patients with a weekly dose of R 16341 - A controlled double blind study. J. Clin.Pharmacol. 10, 330-341 (1970)

Baumann, U. : Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psychopathologie-Skalen. Arch.Psychiat. Nervenkr. 219, 89-96 (1974)

Bosch, G., A. Pietzker : Nachbehandlung krankenhausentlassener schizophrener Patienten. In : Anhang zum Bericht über die Lage der Psychiatrie in der Bundesreplubik Deutschland. Drucksache 7/4201

Debus, G. : Selbst- und Fremdeinstufungen des aktuellen Befindens in psychopharmakologischen Längsschnittuntersuchungen. Arzneim.Forsch. 24, Nr. 7 (1974)

Floru, L., R. Zurborn : Stationäre Erfahrungen mit einem oralen Langzeitneuroleptikum : Penfluridol. Med. Welt 24, 600-603 (1973)

Floru, L., J. Tegeler : Erste klinische Erfahrungen (Pilot-Studie) mit dem oralen Langzeitneuroleptikum Clopimozide (R 29764), in Hrsg. Gross, H., W. Solms-Rödelheim : Anwendung der Depotneuroleptika in der Praxis. 2. Steinhofer Symposium, Facultas-Verlag, Wien (1976)

Floru, L. : Aspekte der Langzeittherapie mit Langzeitneuroleptika. Fortschr. Neurol. Psychiat. 46, 82-104 (1978)

Gebhardt, R. : Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit psychotischer Patienten unter neuroleptischer Therapie. Pharmakopsychiat. 5, 295-300 (1972)

Haase, H.J., Knaack, D. Fischer : Poliklinische Schizophreniebehandlung mit dem oral wirksamen Langzeitneuroleptikum Penfluridol. Therapiewoche 2, 126-128 (1973)

Heinrich, K. : Psychopharmaka in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag (1976)

Heinrich, K., W. Trimborn : Methodik und Ergebnisse der Wirksamkeitsuntersuchung des Langzeitneuroleptikums Penfluridol. Vortrag auf dem 5. Weltkongreß für Psychiatrie, Mexiko-City (1971)

Hogart, J.E.,S.C. Goldberg, N.R. Schooler R.F. Ulrich : Drug and sociotherapy in the after-care of schizophrenic patients II. Two-year relapse rates.

Arch.Gen.Psychiat. 31, 603-609 (1974)

Janssen, P.A.J., C.J.E. Niemeggers, K.H.L. Schellekens, F.M. Lenaerts, A. Wauquier : Clopimozide (R 29764) a new highly potent and orally long-acting neuroleptic of the Diphenylbutylpiperidine Series. Arzneim.Forsch. 25, 1287-1294 (1975)

Johnson, D.A.W., H. Freemann : Drug defaulting by patients on long-acting phenothiazines. Psychol. Med. 3, 115-119 (1973)

Klett, J.C., E.G. Mosely : The right drug for the right patient. J. consult. Psychol. 29, 546-551 (1965)

Knapen, J., J. Bollen, J. Brugmans, N. Rombaut : Traitement des psychoses chroniques par le clopimozide oral. Acta psychiat. belg., 644-657 (1976)

Leff, J.P., J.K. Wing : Trial of maintenance therapy in schizophrenics. Brit.Med.Journal 1, 559-604 (1971)

Magnus, R.V., : Penfluridol in schizophrenia, March 1973

Parent, M., C. Toussaint, A. Pinchard, J. Bobon : Neuroleptiques à longue durée d'action. IX Étude préleminaire du clopimozide (R 29764). Acta psychiat. belg., 138-148 (1976)

van Praag, H.M., T. Schut, L. Dols, R. van Schilfgaarden : A controlled trial of penfluridol, an orally long-acting neuroleptik drug, in acute psychosis. Brit.Med. J. 4, 710-713 (1971)

Schindler, R. : Rezidivverhütung im Zeitalter von Depotneuroleptika und sozialer Psychiatrie. Nervenarzt 47, 347-350 (1976)

Tegeler, J. : Ambulante Psychopharmakatherapie Schizophrener. Rheinisches Ärzteblatt 10, 346-354 (1976)

Tegeler, J. Die langfristige Anwendung von Neuroleptika. Therapiewoche 27, 1318-1328 (1977)

White, A.C., A.C.P. Sims : Penfluridol, the use of an oral long-acting anti-psychotic agent in schizophrenia. Curr.med.Res.Opin. 2 23 (1974)

Winer, B.J. : Statistical principles in experimental design. New York. Mc Graw-Hill (1962)

Woggon, B., J. Angst, N. Margoses : Gegenwärtiger Stand der neuroleptischen Langzeitbehandlung der Schizophrenie. Nervenarzt 46 611 (1975)

Woggon, B. J. Angst : Einzelne Aspekte der Behandlung mit Depotneuroleptika, in Hrsg. Huber, G. : Therapie, Rehabilitation und Praevention schizophrener Erkrankungen. F.K. Schattauer (1976)

Lebenslauf

Am 28. Juli 1951 wurde ich in Gelsenkirchen als Sohn des Ingenieurs Hans Linstaedt und seiner Frau Anni geboren.

1958 wurde ich eingeschult. Ab 1962 besuchte ich das Grillo - Gymnasium in Gelsenkirchen, ab 1967 das Gymnasium am Moltke-Platz in Krefeld, wo ich 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1971 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. Dort bestand ich am 15. 12. 1976 die ärztliche Prüfung.

Nach einjähriger Medizinalassistentenzeit in den Städtischen Krankenanstalten Krefeld erhielt ich am 15. 2. 1976 die Approbation als Arzt.

Seit März 1978 bin ich Sanitätsoffizier der Deutschen Bundeswehr.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Heinrich für die Überlassung
des Themas dieser Arbeit,
den Herren Dr. Floru und Dr. Tegeler für ihre Beratung
und Unterstützung während der Studie
und meinen Eltern für die Hilfe bei der Erstellung
des Manuskriptes und des Druckes.

Diese Arbeit ist Frau Wilma Vis gewidmet.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Krüskemper

Referent
gez.: Prof. Dr. Heinrich

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Molinski